

脾梗塞を合併し、ランダム皮膚生検が診断に有用であった Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma (AIVL) の 1 例

大和田 紗 恵¹⁾ 佐藤 修 司¹⁾
 山 川 司¹⁾ 谷 元 博²⁾
 伊早坂 舞¹⁾ 小野寺 馨¹⁾
 清 水 晴 夫¹⁾ 小 西 康 宏³⁾
 今 信一郎³⁾ 金 戸 宏 行¹⁾

要 旨

症例は 70 代、男性。急性胆嚢炎の治療のため当科入院中、LDH と可溶性 IL-2 レセプターの上昇を認めていた。退院後も上昇傾向にあり、全身倦怠感の増強を認めたことから再入院となった。入院時 LDH 1340 U/L、可溶性 IL-2 レセプター 2461 U/mL であり、CT では腫大リンパ節は指摘できないが、脾腫および脾梗塞の所見を認めた。不明熱が持続し、Intravascular lymphoma を強く疑ったが、骨髓穿刺検査では確定診断に至らなかったため、ランダム皮膚生検を施行したところ、すべての検体で CD 20 陽性の大型異型 B リンパ球が皮下の血管内に認められ、Asian variant of intravascular B-cell lymphoma (AIVL) と診断された。R-THP-COP 療法を開始した結果、速やかに全身状態の改善を認めた。AIVL の診断には生検で腫瘍細胞の血管内浸潤を証明することが必須であるが、本症例のように全身状態不良の症例に対しては、ランダム皮膚生検が非常に有用であると考えられた。

キーワード

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVL)、ランダム皮膚生検、脾梗塞

緒 言

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 intravascular large B-cell lymphoma (IVL) は、大細胞型 B 細胞リンパ腫の稀な一型で、主に全身の小中血管内で腫瘍細胞が増殖する予後不良な悪性リンパ腫である。2017 年 WHO 分類では、IVL は classical IVL と Asian variant of IVL (AIVL) に大別されており¹⁾、日本では血球貪食症候群を主徴とし、急激な臨床経過を示す Asian variant が約 60% を占めているとされる²⁾。AIVL は診断がついた時点で進行状態のため積極的治療ができない症例も多く、予後は不良である。今回、全身状態の急激な悪化を認め、ランダム皮膚生検によって確定診断し、化学療法で寛解が得られた AIVL の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：77 歳、男性。

主訴：全身倦怠感、発熱。

既往歴：心筋梗塞 (71 歳)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2017 年 12 月下旬、急性胆嚢炎のため当科入院となった。保存的加療で胆嚢炎は軽快したが、約 3 週間の入院経過中に LDH 1151 U/L、sIL-2 R 1875 U/mL に上昇し、血液疾患の合併が疑われた。無症状であり一時退院となったが、全身倦怠感出現のため 2018 年 2 月上旬に当科再入院となった。

入院時現症：身長 160 cm、体重 77.3 kg、体温 37.2 度、血圧 139/75 mmHg、脈拍 75 回/分。経皮的動脈血酸素飽和度 98% (室内気吸入下)。意識は清明であり、表にリンパ節を触知せず、明らかな肝脾腫もなかった。四肢・体幹に皮疹を認めず、神経学的異常を認めなかった。Eastern Cooperative Oncology Group performance

1) 市立室蘭総合病院 消化器内科

2) 同 内科

3) 同 臨床検査科

表 1 入院時血液検査所見

(Complete blood cell count)		(Blood Chemistry/Serology)	
WBC	12.0×10 ³ /μL	TP	5.4 g/dL
Neutro	52.3%	Alb	2.7 g/dL
Lymph	16.5%	T. Bil	0.7 mg/dL
Mono	30.3%	AST	24 U/L
Eosino	0.5%	ALT	10 U/L
Baso	0.4%	ALP	269 U/L
Blast	0%	γ-GTP	27 U/L
RBC	3.49×10 ⁶ /μL	LDH	1340 U/L
Hb	10.0 g/dL	TG	138 U/L
RET	90%	BUN	11 mg/dL
Plt	12.0×10 ⁴ /μL	Cr	0.86 mg/dL
(Coagulation test)		Na	133 mEq/L
PT	68%	K	4.3 mEq/L
APTT	42.5 Sec	Cl	98 mEq/L
FDP	4.1 μL/mL	CRP	8.69 mg/dL
D-dimer	1.3 μL/dL	Ferritin	2055 ng/dL
(Tumor marker)		HBs-Ag	(-)
sIL-2R	2461 U/mL	HCV-Ab	(-)

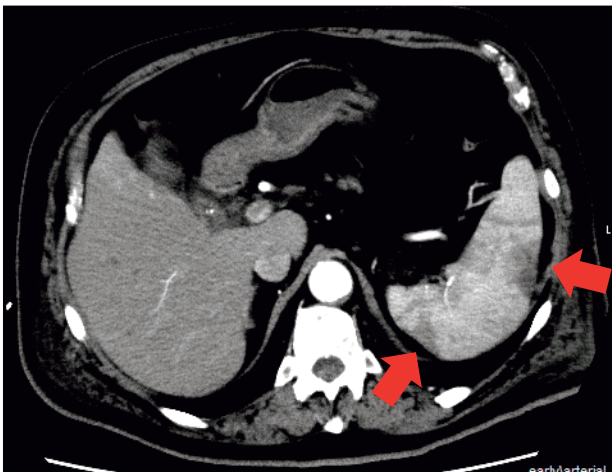


図 1 腹部造影 CT
脾腫および脾外側に梗塞巣 (➡) を認める。

status (ECOG PS) は 1 だった。

入院時検査所見：血液検査では Hb 10.0 g/dL と貧血を認め、血小板 12.0×10⁴/μL と低値だった。LDH 1340 U/L、可溶性 IL-2 レセプター 2461 U/mL と上昇を認めた。WBC 12.0×10³/μL、CRP 8.69 mg/dL と炎症反応の上昇も認めた (表 1)。造影 CT 検査でリンパ節腫大を指摘できなかったが、脾腫および脾臓のまだらな造影不良域を伴う脾梗塞を認めた (図 1)。

入院後経過：入院直後より発熱が持続し、独歩や意志疎通が困難となった。LDH と可溶性 IL-2 レセプター高値より intravascular lymphoma (IVL) が疑われたため、第 15 病日に胸骨より骨髓穿刺検査を施行した結果、骨髓中に血球貪食像と大型異型リンパ球をわずかに認めた

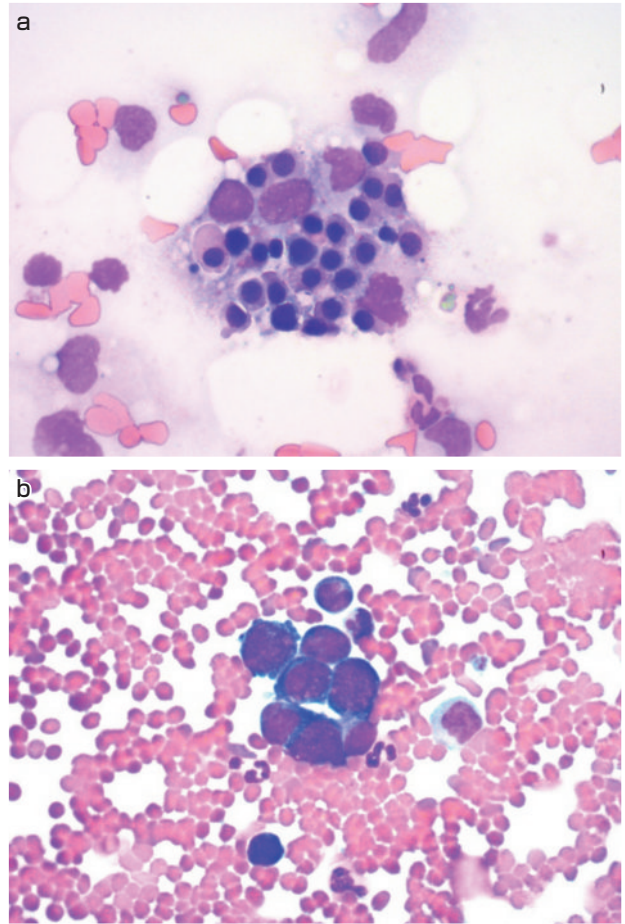


図 2 病理組織学的所見 (骨髓：May-Giemsa 染色)
a：血球貪食像を認める。
b：大型の異型細胞を認める。

が (図 2a, b)、確定診断には至らなかった。第 30 病日、ランダム皮膚生検を行ったところ、血管内に CD20 陽性の大型異型 B リンパ球の増生像を認め (図 3a~d)、AIVL と確定診断することができた。サザンプロット法にて、遺伝子再構成は認めなかった。

治療経過：全身状態は急激に悪化したため、ランダム皮膚生検施行後の第 30 病日よりステロイド投与を開始し (prednisolone 60 mg/day)、AIVL と確定診断後の第 33 病日より THP-COP 療法 (pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) を開始した結果、速やかに解熱し意識障害の改善を認め、LDH の低下も見られた (図 4)。2 コース目以降は rituximab を上乗せした化学療法 (R-THP-COP 療法) を継続し、腹部 CT では脾腫の改善、脾梗塞範囲の縮小を認めた (図 5a, b)。第 79 病日に自宅退院となり、その後、計 8 コースの R-THP-COP 療法と、中枢神経再発予防目的の髄注化学療法 (cytarabine, methotrexate, prednisolone) を施行し、現在寛解に至っている。

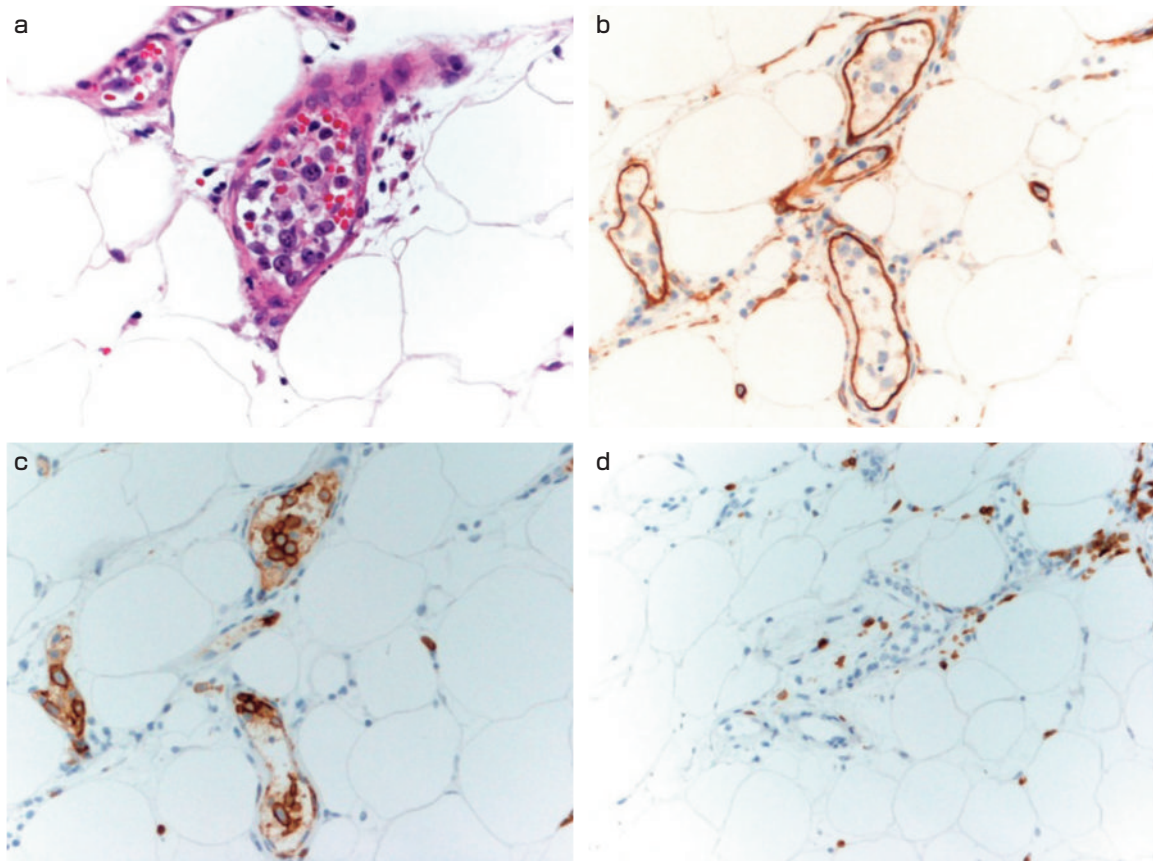


図3 病理組織学的所見（皮膚）

- a：皮下脂肪織の血管内にやや大型の類円形異型細胞の増生を認める。（HE×200）
- b：CD34 染色陽性の血管内皮細胞。
- c：腫瘍細胞は CD20 陽性
- d：腫瘍細胞は CD5 陰性

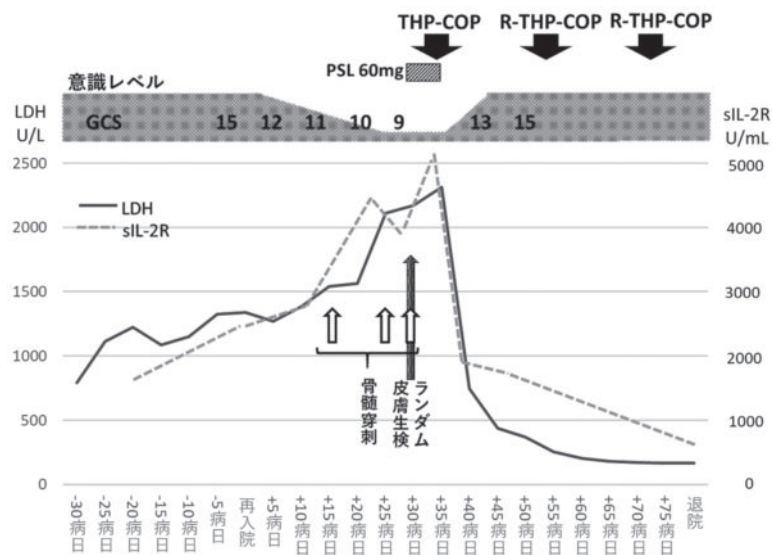


図4 臨床経過

THP-COP：pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone
R-THP-COP：rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone
PSL：prednisolone

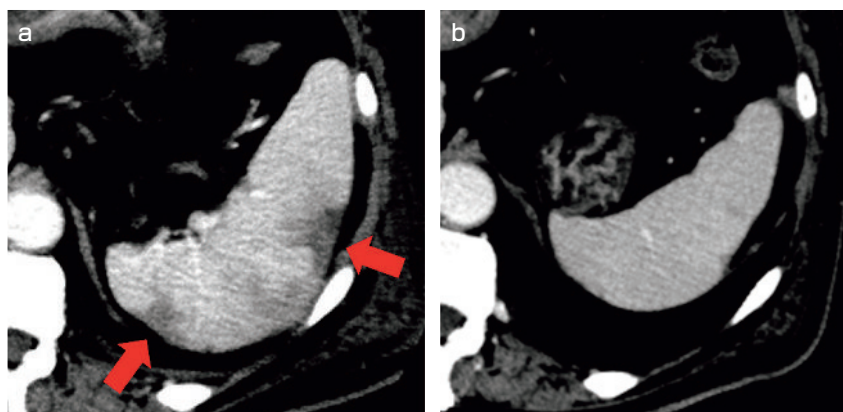


図5 治療前後の脾臓所見の比較
 a：化学療法施行前
 b：化学療法2コース終了後
 脾梗塞範囲の縮小を認める（➡：梗塞部位）。

表2 Asian variant of Intravascular B-cell lymphoma (AIVL) の診断基準

1. 臨床症状・検査所見（以下の3項目中2項目以上を満たす）
a. 血球減少（低形成、異形成によるものではない） 貧血（ヘモグロビン 11 g/dL 以下または赤血球数 $350 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下）または血小板減少（ $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以下）
b. 肝腫または脾腫（CT、超音波、触診で確認）
c. 明らかなリンパ節腫大、腫瘤形成を認めないこと
2. 病理所見（以下の3項目すべてを満たす）
a. 赤血球貪食像（通常、造血系に軽～中等度に認められる）
b. 大細胞型 B 細胞腫瘍であることの免疫学的証明
c. 病理学的に確認できる腫瘍細胞の血管内浸潤または類洞内浸潤

1と2を満たすものを AIVL と診断する（definite AIVL）。ただし、1が満たされていれば2-bのみでも AIVL である可能性が高い（probable AIVL）。
 本症例は1と2のすべての項目を満たし、definite AIVL と診断される。

考 察

IVL は非常に稀な疾患であり、頻度は非ホジキンリンパ腫中 0.1～0.91% と言われている³⁾。臨床像は極めて多彩であり、中枢神経や肺、腹部主要臓器、内分泌器官、皮膚などあらゆる臓器に浸潤し様々な症状を呈すことから、不明熱や多臓器不全をきたす原因疾患としても有名である。神経症状、皮膚症状を主徴とし欧米での報告が多い classic form に対して、AIVL は組織障害が多く、貧血、血小板減少、血球貪食症候群などを主徴とし、日本をはじめとした東アジア諸国での報告が多い²⁾。

IVL は検査上特異的な所見に乏しく、特に、悪性リンパ腫の特徴であるリンパ節腫脹を欠くことより、従来は生前診断が困難なことが多くとされてきた⁴⁾。しかし、早期診断を目的とした診断基準（表2）⁵⁾ が2000年に提唱されたことにより、本症例を含め、生前に診断される症例が多くなっている。

AIVL の診断には、生検で血管内の腫瘍細胞浸潤を証明することが必須である。本邦では骨髓生検による診断例が多いとされており、迅速性や簡便性の点においてもその有用性が示唆される⁶⁾。しかしその一方で、診断率が必ずしも高くなく、検体量の少なさをデメリットとする報告もある⁷⁾。

AIVL では皮膚症状の合併は少ないものの（15%）²⁾、皮膚生検での陽性率は高く、60～80%と報告されている²⁾。腫瘍細胞は皮下組織、特に脂肪織内の静脈や毛細血管の内腔に認めることが多いため、上腕、腹部、体幹、大腿等のさまざまな部位より最低3か所以上の生検が望ましい²⁾。他の生検法と比較し簡便で低侵襲であり、全身状態不良な患者に対しても安全に施行できることから、近年その有用性が多数報告されるようになった^{8,9)}。今後、皮膚生検によって AIVL の早期診断により診断率、生存率の向上が期待される。

本症例の特徴は、脾梗塞を合併している点である。化

学療法による全身状態の改善とともに脾梗塞範囲の縮小が観察されたことから、腫瘍細胞の血管内浸潤による脾梗塞であったことが示唆される。Jaroch ら¹⁰⁾の報告によると、脾梗塞の背景疾患としては感染性心内膜炎、弁膜症、心房細動などの心疾患が最も多く(38%)、鎌状赤血球や白血病によるものが次に多い(29%)とされており、IVL に合併する脾梗塞の報告は少ない。医学中央雑誌(1985年~2019年)で「血管内リンパ腫」「脾梗塞」をキーワードとして検索したところ、本邦報告例は自験例を含めてわずか4例^{4,6,11)}であったが、脾梗塞等の腹部血管閉塞所見はIVLの診断の一助となりうる画像所見であると考えられ、今後のさらなる症例の集積が期待される。

そのほか、IVLの診断において有用性が報告されているのがFDG-PETである。IVLは明らかな腫瘍形成やリンパ節腫大を有さずCTなどの画像検査では病変を指摘できないことが多い。しかしFDG-PETでは、全身の長管骨に沿ったびまん性の集積²⁾や、各臓器へのびまん性高集積を認めることもあり¹²⁾、IVLを疑った時点で骨髓穿刺やランダム皮膚生検と並行して行うべき検査であると考えられている。本症例でも当初はFDG-PETを施行予定であったが、全身状態の急激な悪化により検査実施は不可能であった。

治療に関しては、2002年よりrituximabとcyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisoloneの組み合わせ(R-CHOP療法)が導入されたことにより治療成績は向上した。rituximab併用療法以前の3年生存率は27%に対し、rituximab導入以降は54%であったと報告されている¹³⁾。しかしながら、rituximab導入以降においても中枢神経再発については25%の頻度で起こるとされ、なかでも神経リンパ腫症は重篤な合併症のひとつである¹⁾。本症例では中枢神経再発予防目的に髄注化学療法を行った。また、本症例は高齢で虚血性心疾患の既往があり、doxorubicinの心毒性が懸念されたが、doxorubicinをアナログ製剤であるpirarubicin(THP)に置き換えたTHP-COP療法がCHOP療法と同等の治療効果で心毒性を抑制できるとする報告がある¹⁴⁾。本症例ではR-THP-COP療法と、その後の髄注化学療法施行により、重篤な心合併症や中枢神経再発なく寛解を維持することができている。

結 語

今回我々は、確定診断に難渋するなか全身状態の急激な悪化を認め、ランダム皮膚生検によって確定診断し、化学療法で寛解が得られたAIVLの1例を経験した。AIVLは急速に進行しうるため、疑った時点で可及的速やかに侵襲が少ないランダム皮膚生検を実施し、早期診

断することが肝要である。

文 献

- 1) Nakamura S, Ponzoni M, Campo E: Intravascular large B-cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 317-318. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J ed., IARC Press, Lyon, 2017.
- 2) 児矢野繁, 橋口俊太, 田中章景: Intravascular lymphomatosisの現況. Brain Nerve 66: 927-946, 2014.
- 3) 廣瀬昂彦, 塚原彰弘, 細川隆史, 土居芳充, 横手耐治, 中嶋秀人, 木村文治: 多発性脳梗塞で発症しランダム皮膚生検で診断した血管内大細胞型B細胞リンパ腫の1例. 脳卒中 38: 38-42, 2016.
- 4) 渡邊聡子, 山田晴士, 朝倉昇司, 服部瑞穂, 高橋義秋, 山鳥一郎, 真邊泰宏, 角南一貴: 進行する脊髄横断症候と全身状態の急激な悪化を認めた血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma)の1例. 医療 69: 443-447, 2015.
- 5) 村瀬卓平, 中村栄男: 血管内大細胞型B細胞リンパ腫. 血腫瘍 49 Suppl 4: 574-580, 2004.
- 6) 井上麻由美, 畑中宗博, 西村春夫, 廣川 亨, 小林淳, 宍戸健二, 山口弘一, 立野正敏: アジア亜型血管内大細胞型B細胞リンパ腫 Asian variant of Intravascular large B-cell lymphoma (AIVL)の1症例. 医学検査 59: 16-20, 2010.
- 7) DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, Boitnott JK, Mann RB: Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. J Clin Oncol 12: 2573-2579, 1994.
- 8) 手塚修一, 坂田飛鳥, 三木拓哉, 山崎智行, 滑川道人, 中野今治: 脊髄症状で発症し、ランダム皮膚生検にて診断し得たアジア亜型血管内リンパ腫の1例. 日内会誌 98: 1993-1995, 2009.
- 9) 関口 和, 五味大輔, 小林孝至, 坂本明之, 佐々木茂, 伊藤俊朗, 石田文宏, 日根野晃代, 小泉知展: ランダム皮膚生検にて診断し得た血管内大細胞型B細胞リンパ腫の2例. 信州医誌 62: 295-302, 2014.
- 10) Jaroch MT, Broughan TA, Hermann RE: The natural history of splenic infarction. Surgery 100: 743-750, 1986.
- 11) Tokura T, Murase T, Toriyama T, Totani Y, Negita M, Akaza K, Ozawa H, Nakagawa A, Nakamura S:

-
- Asian variant of CD5 + intravascular large B-cell lymphoma with splenic infarction. *Intern Med* 42: 105-109, 2003.
- 12) 奥山智緒：PETによる悪性腫瘍の治療戦略 悪性リンパ腫. *PET journal* 27: 21-23, 2014.
- 13) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, Niitsu N, Kosugi H, Tsukamoto N, Miwa H, Asaoku H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T : Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 26: 3189-3195, 2008.
- 14) Tsurumi H, Yamada T, Sawada M, Kasahara S, Kanemura N, Kojima Y, Fukuno K, Hara T, Saio M, Takahashi T, Oyama M, Ozawa K, Takami T, Moriwaki H: Biweekly CHOP or THP-COP regimens in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. A comparison of doxorubicin and pirarubicin: a randomized phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol* 130: 107-113, 2004.